

# Asma de difícil control

M. Lina Boza

Servicio de Padiatría

Hospital San Borja de Arriarán

## Resumen

Algunos pacientes con asma no controlan sus síntomas respiratorios a pesar del uso de corticoides inhalados con dosis mayores o iguales a 600 microgramos de Budesonida o su equivalente. En ellos se plantean interesantes preguntas que exigen repuestas concretas y rápidas. Siempre debe evaluarse la influencia del ambiente y la adherencia al tratamiento. Algunos factores genéticos raros, pueden asociarse a una pobre respuesta. Existen patrones inflamatorios celulares que su reconocimiento permite el inicio de terapias específicas; sin embargo lo primero es confirmar y asegurar el diagnóstico correcto.

**Palabras Claves:** Asma grave, difícil control, inflamación neutrofílica, severidad.

## INTRODUCCIÓN

Los niños que no controlan sus síntomas respiratorios a pesar de recibir dosis de corticoides inhalados mayores o iguales a 600 microgramos de Budesonide o equivalentes requieren consultas médicas frecuentes, están con tratamientos combinados o requieren hospitalizaciones, se definen como asmáticos de difícil control. Este tipo de pacientes deberían ser evaluados por neumólogos pediátricos para determinar cual es la dificultad en ellos que los hace diferente a la mayoría de pacientes con asma. Afortunadamente, esta es una situación poco frecuente en pediatría, pero nos obliga a revisar varios aspectos en el manejo de estos pacientes.

### ¿El diagnóstico es correcto?

La primera labor es definir si el paciente no tiene otra patología que simula asma. En los primeros años de la vida hay una variedad de enfermedades que producen sibilancias con cuadro clínico que puede ser difícil de distinguir y en los que se debe estar muy atento para el diagnóstico diferencial, teniendo en cuenta que mientras menor es la edad del niño, mayor es la posibilidad de que el diagnóstico no corresponda a asma bronquial. En niños mayores es de ayuda la demostración funcional de la respuesta al uso de broncodilatadores y es fundamental a toda edad la exclusión de otras causas (Tabla 1). Dado que el asma es una patología que puede confundirse, estos pacientes en general ya llegan al especialista con terapia con corticoides inhalados lo que hace difícil su interpretación funcional. Los antecedentes previos clínicos o de laboratorio de obstrucción reversible, pueden ser de enorme valor ya que la falta de marcadores biológicos hace la tarea más difícil. Aunque la tos y la presencia

Tabla 1.- Enfermedades causantes de sibilancias en niños

<b>Vía aérea superior</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías congénitas laríngeas: laringomalacia, parálisis de cuerda vocal, angiomas, tumores</li> <li>• Alteraciones del desarrollo de la vía aérea superior</li> </ul>
<b>Obstrucción de vía aérea mayor</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías congénitas traqueales y bronquio fuente: traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal, estenosis bronquial</li> <li>• Anillos vasculares</li> <li>• Membrana laríngea</li> <li>• Tumores</li> <li>• Compresión extrínseca</li> <li>• Cuerpo extraño</li> </ul>
<b>Obstrucción de pequeña vía aérea</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daño pulmonar post viral</li> <li>• Aspiración recurrente ( daño neurológico )</li> <li>• Fibrosis quística</li> <li>• Displasia broncopulmonar</li> <li>• Malformaciones pulmonares</li> <li>• Deficiencia inmunológica</li> <li>• Disquinesia ciliar</li> </ul>
<b>Patología que agrava el cuadro asmático</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspergilosis broncopulmonar</li> <li>• Síndromes eosinofílicos pulmonares</li> <li>• Reflujo gastroesofágico</li> </ul>

de eosinofilia en el desgarro puede considerarse elementos muy útiles, la presencia de tos en ausencia de obstrucción bronquial intermitente hace el diagnóstico muy improbable.

Correspondencia: María Lina Boza. Pediatra Broncopulmonar. Servicio de Pediatría. Hospital San Borja de Arriarán. E-mail: bozaml@entelchile.net

### La influencia del medio ambiente

La presencia de alérgenos en un niño que está sensibilizado, la contaminación intra o extradomiciliaria y factores psicológicos (familias disfuncionales) hacen que el asma sea más difícil de controlar. La exposición repetida a dosis bajas de alérgenos en pacientes sensibilizados hace que aumente la hiperreactividad bronquial, disminuya la afinidad del receptor esteroidal, y por tanto, crece la vulnerabilidad para los ataques de asma y reduce la respuesta a esteroides. La polución ambiental influye en la severidad del asma aumentando el fenómeno inflamatorio, la hiperreactividad bronquial o alterando la respuesta inmune a los alérgenos ambientales. Los niños que viven en áreas altamente contaminadas o con padres fumadores tienen ataques más frecuentes y severos comparados con aquellos que viven en lugares libres de polución ambiental.

La psicopatología personal o familiar está relacionada con el aumento y severidad de los síntomas, con aumento del consumo de medicamentos y actúa como barrera para la educación y adherencia al tratamiento; afectando la percepción del control de la enfermedad con influencia negativa para el autocontrol los síntomas.

### Adherencia al tratamiento

Los estudios de cumplimientos de tratamiento, tanto objetivos como ciegos han producido resultados sorprendentes. El uso de corticoides inhalados registrados diariamente en un estudio fue de 95%, al registrarlos con inhaladores de dosis medidas (MDI) cronometrados, el cumplimiento real fue de 58%. Otro estudio que comparó el cumplimiento del tratamiento en niños sin exacerbaciones vs. con exacerbaciones, este fue 68% vs. 14%, lo que reveló el mal cumplimiento en el segundo grupo. Un tratamiento mal llevado inconsciente, puede ocurrir cuando hay falta de comprensión por parte de los padres de las indicaciones dadas o por situaciones familiares que impiden una buena adherencia, por otra parte un mal cumplimiento deliberado existe cuando hay temor a efectos colaterales o temor de estigmatizarse como enfermo crónico.

### Factores genéticos

Diversas mutaciones han sido relacionadas al asma de difícil manejo. Algunas mutaciones de genes que codifican para la interleukina 4 (IL4) y su receptor, parecen estar asociados a una función pulmonar disminuida y el desarrollo de crisis de asma grave; así como mutaciones en los receptores para las drogas habituales (beta 2 adrenérgicos y corticoides) han sido reconocidos como actores asociados a una pobre respuesta al tratamiento.

### Patología

Los pacientes con sibilancias menores de 2 años en quienes se ha practicado un lavado broncoalveolar (BAL) han demostrado un aumento en el número de células inflamatorias

con predominio de linfocitos y neutrófilos. En pacientes mayores con asma existe una asociación entre la presencia de eosinófilos y sensibilización alérgica así como la persistencia de asma se ha asociado a la presencia de neutrófilos en la citología del BAL. Otros estudios con óxido nítrico han revelado un aumento de los niveles de este gas que se reduce luego del inicio de tratamiento con esteroides; sin embargo, se han distinguido grupos que se apartan de los señalados anteriormente: óxido nítrico que no desciende post uso de esteroides y que presentan altos niveles de eosinófilos a pesar del tratamiento, lo que sería un marcador de inflamación eosinofílica; en ocasiones no se demuestra elevación del óxido nítrico antes de indicar corticoides. Estos hallazgos sugieren que algunos niños con asma de difícil manejo no responden al uso de esteroides y otros que no tienen el fenómeno inflamatorio clásico que se describe en el asma.

Las biopsias bronquiales han demostrado que los niños que no responden a tratamiento con corticoides y persisten sintomáticos tienen inflamación eosinofílica y neutrofilica con expresión de citoquinas del tipo TH-1 que modulan la respuesta inflamatoria local. El engrosamiento de la membrana basal, expresión de remodelación de la vía aérea, no se ha demostrado que tenga relación con la edad, presencia de síntomas, función pulmonar o inflamación eosinofílica de la mucosa bronquial en pacientes con asma de difícil manejo.

### Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico de asma, efectuado un buen control del medio ambiente y asegurando que la adherencia al tratamiento es la adecuada a pesar de ello el paciente continúa sintomático, el tratamiento farmacológico a iniciar es similar al de los adultos. Se inicia con dosis altas de corticoides inhalados sumados a beta dos agonistas de acción prolongada controlado estrictamente durante 6 semanas. Los antileucotrienos tiene un efecto aditivo al uso de corticoide inhalado en niños pero no hay estudios suficientes en asma severa. Si no existe respuesta, se agregará corticoide oral a 2 mg/kg/día (dosis máxima de 40 mg/día) por no más de 14 días, confirmando la adherencia al tratamiento midiendo niveles de cortisol séricos.

Si hay falta de respuesta se justifica la fibrobroncoscopia para LBA y biopsia. Los resultados sumados a una evaluación de la función pulmonar harán posible proponer un tratamiento adecuado: si estos indican que la inflamación es eosinofílica los corticoides unido a terapia inmunosupresora debiera ser la indicación teniendo en cuenta que un número reducido de pacientes pueden tener resistencia a los corticoides debido a receptores escasos en número o con función disminuida o con afinidad reducida, habitualmente presente en inflamación persistente mediada por interleukina 2 y 4. Si por el contrario la infiltración es de tipo neutrofilica se deberá adicionar macrólidos para suprimir la acción de interleukina 8, como alternativa el uso de inhibidores de lipoxigenasa o teofilina que acelera la apoptosis de los neutrófilos. Si se demuestra que la inflamación es mínima pero con buena respuesta funcional broncodilatadora, la indicación es el uso de beta 2

agonistas subcutáneo.

La terapia inmunosupresora se ha probado en un número reducido de pacientes; ciclosporina ha demostrado beneficios bajo prescripción de corticoides diarios. Metotrexate ha logrado disminuir las dosis de corticoides orales; sin embargo, no hay estudios controlados en niños. En adultos se ha demostrado efectos colaterales indeseables con ambas drogas por lo que en niños debieran usarse con cautela. Estudios observacionales han sugerido la utilidad de la gammaglobulina endovenosa para disminuir las dosis de corticoides orales pero no hay evidencia concluyente que justifique su uso en niños.

### Conclusión

Si un niño tiene asma que no responde a tratamiento habitual hay que asegurar el diagnóstico, buscar los posibles factores desencadenantes asegurando su manejo adecuado. La adherencia al tratamiento se puede mejorar con buenos programas educativos que incluyan indicaciones simples dadas por escrito, fáciles de seguir. Especial consideración debe darse a los factores psicológicos. Debe haber una clara documentación de los síntomas, mediciones de función pulmonar, evaluación con lavado broncoalveolar y biopsia si el caso lo requiere, para prescribir el esquema terapéutico más apropiado. Los controles clínicos y funcionales deben ser cada 1-3 meses o menos si se considera necesario.

### REFERENCIAS

1. Blic J, Tillie-Leblond I. Difficult asthma in children: An analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:94-100.
2. Difficult asthma in children. McKenzie S, Bush A. *Thorax* 2002; 57:915-6.
3. Payne D, Wilson N, James A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax* 2001;56:345-50.
4. Lopez-Viña A, Agüero-Balbin J, Aller-Alvarez L. Guidelines for the diagnosis and management of difficult to control asthma. *Arch Bronconeumol* 2005;41(9):513-23.
5. ERS Task Force. Difficult / therapy-resistant asthma. *Eur Respir J* 1999;13:1198-208.